

JACKLINE SEIBEN

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM LACTENTES
20 anos de experiência em um serviço de referência estadual**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2012

JACKLINE SEIBEN

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM LACTENTES
20 anos de experiência em um serviço de referência estadual

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Mestre Carlos Eduardo Andrade Pinheiro

Professora Orientadora: Profa. Mestre Denise Bousfield Silva

Coorientadora: Imaruí Costa

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2012

Seiben, Jackline

Leucemia Linfoblástica Aguda em Lactentes: 20 anos de experiência em um serviço de referência estadual. / Jackline Seiben. - Florianópolis, 2012.

19p.

Orientadora: Profa. Mestre Denise Bousfield Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Câncer
2. Infância
3. Leucemia Linfoblástica Aguda
4. Lactente I. Título.

"A esperança é cheia de confiança. É algo maravilhoso e belo, uma lâmpada iluminada em nosso coração. É motor da vida. É uma luz na direção do futuro."

Conrad de Meester

Dedico este trabalho a todas as pessoas que mantêm a chama da esperança acesa para todos os pacientes portadores de câncer, seja através da pesquisa de novos tratamentos ou através do apoio emocional no dia a dia.

Dedico também este trabalho ao meu querido pai, que me vigia de um lugar mais distante!

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a todas as pessoas que participaram da construção desse trabalho e também da construção da minha futura profissão.

À Deus, agradeço pelo maior presente, que é a chance de evoluir espiritualmente através do aprendizado da vida.

À minha família, agradeço por todo o suporte emocional e financeiro, por toda a motivação, aprendizado e parceria nos momentos bons e ruins.

A meu pai, de quem sinto muita saudade, agradeço pelo incentivo em perseguir o meu sonho de ser médica a todo custo. Graças a ele, estou prestes a realizá-lo.

Aos meus amigos e amigas, de infância, de colégio, de cursinho, de faculdade e da vida agradeço pela companhia, suporte, aprendizado e parceria em todos os momentos, bons e ruins.

À Dra. Denise, que além de médica, é uma excelente professora e orientadora, agradeço por todo o suporte durante o desenvolvimento deste trabalho. Sempre disponível, atenciosa e sorridente, com certeza tornou o processo de elaboração deste trabalho muito mais tranquilo e produtivo.

À Dra. Amanda, que também participou deste trabalho, agradeço pela enorme colaboração, em todos os processos e principalmente na elaboração do texto final.

A todo o pessoal do Ambulatório de Onco-Hematologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão, que me acolheu muito bem durante a coleta de dados e contribuiu também para este trabalho, seja com os relatos de casos vivenciados, conversas informais nos corredores ou na salinha do café, o qual sempre me foi oferecido em momentos muito oportunos, quando o cansaço já mostrava seus primeiros sinais.

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) no lactente apresenta características biológicas distintas da doença que ocorre nas outras faixas etárias.

Objetivo: Avaliar os lactentes com LLA diagnosticados em um centro de referência estadual em relação a algumas variáveis demográficas, epidemiológicas e o *status vital*.

Método: Pesquisa clínico-epidemiológica, transversal, observacional e descritiva. Foram incluídos os pacientes menores de 2 anos de idade diagnosticados com LLA, entre janeiro de 1990 e dezembro de 2010. O diagnóstico foi baseado na análise morfológica, citotóxica e imunofenotipagem por citometria de fluxo de aspirado de medula óssea. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, peso ao nascimento, cor, procedência, contato dos pais com agrotóxicos, manifestações clínicas e laboratoriais ao diagnóstico, fenótipo precursor, envolvimento do SNC e *status vital*. Os procedimentos estatísticos utilizados foram medidas descritivas, tabelas de frequência e teste Chi-quadrado de Pearson.

Resultados: Os 41 pacientes eram brancos e 60,97%, do sexo feminino. A febre ocorreu em 60,97% dos casos e a hiperleucocitose em 34,14%. Eram < 6 meses 24,39% dos casos, > 6 meses e < 1 ano, 17,07%, e > 1 ano, 58,53%. Estão vivos 11,7% dos < 1 ano e 41,66% dos ≥ 1 ano e < 2 anos. Em 73,18% o fenótipo precursor era B derivado, dos quais 60% foram a óbito. A linhagem era T derivada em 14,63% dos casos, dos quais 100% foram a óbito.

Conclusões: A idade menor que 6 meses ao diagnóstico e o fenótipo precursor derivado de linhagem T foram estatisticamente significantes para o óbito.

Palavras-chave: Câncer, Infância, Leucemia Linfoblástica Aguda, Lactente

ABSTRACT

Background: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) has distinct biological characteristics of the disease occurring in other age groups.

Objective: Evaluate infants with ALL diagnosed at a Santa Catarina reference hospital in relation to demographic and epidemiological variables, and vital status.

Method: Clinical and epidemiological, observational cross-sectional and descriptive research. Were included patients younger than 2 years of age diagnosed with ALL and treated at HIJG, between January 1990 and December 2010. ALL diagnosis was based on morphology, cytochemistry and flow cytometricimmunophenotyping of bone marrow aspirate. The variables analyzed were age, sex, birth weight, color, origin, parent's contact with pesticides, clinical and laboratory findings, CNS involvement and vital status. The statistical procedures used were descriptive measures, frequency tables and Pearson Chi-square test.

Results: The 41 patients included were white and 60.97% were female. Fever occurred in 60,97% of cases and hyperleukocytosis in 34,14%. Were younger than 6 months 24.39% of cases, over 6 months and younger than 1 year, 17.07%, and over 1 year and younger of 2 years of age, 58.53%. From younger of 1 year, are alive 11.7%, and over 1 year and younger of 2 years, 41,66% are alive. In 73.18% the precursor phenotype was derived from B-lineage, and 60% died. In 14,63% the precursor phenotype was derived from T-lineage, and 100% died.

Conclusions: Age younger than 6 months at diagnosis and precursor phenotype derived from T-lineage were statistically significant for death.

Keywords: Cancer, Childhood, Acute Lymphoblastic Leukemia, Infant

LISTA DE TABELAS

- | | |
|----------|--|
| Tabela 1 | Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo sinais e sintomas ao diagnóstico, em número (n) e percentual (%) |
| Tabela 2 | Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo alterações hematológicas ao diagnóstico, em número (n) e percentual (%) |
| Tabela 3 | Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo leucometria ao diagnóstico e status vital, em número (n) e percentual (%) |
| Tabela 4 | Pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda menores de dois anos, tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo infiltração de Sistema NC e status vital, em número (n) e percentual (%) |
| Tabela 5 | Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo idade ao diagnóstico e status vital, em número (n) e percentual (%) |
| Tabela 6 | Pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda menores de dois anos, tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo fenótipo precursor e status vital, em número (n) e percentual (%) |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EUA	Estados Unidos da América
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
SNC	Sistema Nervoso Central
CCG	Children's Cancer Group
POG	Pediatric Oncology Group
JILSG	Japan Infant Leukemia Study Group
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	viii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
3 MÉTODO	5
4 RESULTADOS	7
5 DISCUSSÃO	13
6 CONCLUSÕES	16
REFERÊNCIAS	17
NORMAS ADOTADAS	19

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença relativamente rara na criança e no adolescente, representando aproximadamente 2% das neoplasias malignas.¹ A epidemiologia do câncer nas crianças é significativamente diferente da apresentada pelos adultos, seja pelos locais anatômicos envolvidos ou pelos padrões histológicos observados. Os tumores diagnosticados na infância geralmente são compostos de células morfolologicamente similares a células embrionárias, o que é muito raro nos adultos. Já os tumores de células epiteliais, os mais comuns nos adultos, costumam ser raros na infância.²

Cerca de 10% de todos os cânceres que afetam as crianças menores de 15 anos correspondem àqueles diagnosticados no primeiro ano de vida. Essa faixa etária apresenta taxas semelhantes entre os sexos, diferente das outras faixas etárias, em que o sexo masculino é prevalente.³

As leucemias da infância são cânceres do sistema hematopoiético que envolvem, na maioria dos casos, transformação maligna de células progenitoras linfóides e, menos comumente, transformação de células progenitoras mielóides.² Nos Estados Unidos da América (EUA) são a causa primária de mortalidade relacionada a câncer em crianças.^{2,4} A contribuição das leucemias para o número total de cânceres na infância varia significativamente com a idade, sendo de 17% no primeiro ano de vida, aumentando para 46% entre 2 e 3 anos e diminuindo para 19% aos 19 anos de vida.^{4,5}

As leucemias são o segundo tipo de câncer mais comum no primeiro ano de vida.^{2,3} As características epidemiológicas, clínicas e biológicas das leucemias agudas nessa faixa etária são distintas e apresentam diferenças específicas relacionadas ao sexo nas taxas de incidência e de distribuição, o que as diferencia das que ocorrem mais tardiamente na infância. Enquanto a incidência de leucemia linfoblástica aguda (LLA) é cerca de 4 vezes a de leucemia mieloblástica aguda (LMA) em crianças maiores de 1 ano de idade, em menores de 1 ano a incidência de LLA é apenas duas vezes a de LMA.⁶

No primeiro ano de vida a LLA é responsável por 2 a 5% dos casos, apresentando características imunofenotípicas, citogenéticas e de genética molecular que a diferenciam da LLA em crianças maiores.^{4,5,7,8}

Há estudos que sugerem que os eventos genéticos leucemogênicos na LLA em menores de 1 ano de idade podem ocorrer durante a gestação, o que justificaria o início tão precoce da doença e a alta taxa de concordância de leucemia em gêmeos monozigóticos se uma das crianças desenvolve leucemia no primeiro ano de vida.⁷

Entre os possíveis fatores de risco para LLA em menores de 1 ano estão:

- Síndromes genéticas: dentre elas, Síndrome de Down, de Noonan e trissomia do cromossomo 9;
- Alto peso ao nascimento (superior a 3,5 quilogramas);
- Aborto prévio;
- Características do comportamento materno durante a gestação: uso de medicações, como anti-histamínicos, metronidazol, dipirona, estrogênio; consumo de álcool, maconha e outras drogas alucinógenas; exposição à radiação; contato com inseticidas e agrotóxicos.^{8,10}

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com LLA refletem o impacto da infiltração da medula óssea pelas células leucêmicas e a extensão da doença extramedular.^{9,10} O quadro clínico apresentado por esse tipo de leucemia possui características próprias, como hiperleucocitose (contagem de leucócitos acima de 100.000 células), hepatoesplenomegalia, envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico e prognóstico extremamente pobre.^{5,6,7,8,10,11,12,13,14,15} Há leve predominância do sexo feminino ou taxa semelhante à masculina nessa faixa etária, ao contrário do que ocorre em crianças maiores, com prevalência do sexo masculino.^{5,6}

O fenótipo típico da LLA em menores de 1 ano é caracterizado por um precursor muito jovem de células B, que expressa os antígenos CD 34+ e CD 19+; não expressa o antígeno CD10; pode expressar antígenos de precursores mielóides, como CD 15 e CD 65; e RNA mieloperoxidase.^{8,10} Essa faixa etária apresenta anormalidades cromossômicas específicas na maioria dos casos. Há predominância de rearranjos gênicos, como ocorre na leucemia de linhagem mista (MLL), que se apresenta com translocação gênica 11q23 e

coexistência de fenótipos linfóides e mielóides.^{10,11,16} As translocações MLL mais comumente encontradas na LLA em menores de um ano são t(4:11), t(11:19) e t(9:11), além de fusão MLL aos fatores de transcrição AF4, ENL e AF96. O avanço da tecnologia molecular permitiu estimar que 80% dos casos de LLA em menores de 1 ano possuem translocações MLL em suas células leucêmicas. Tal evidência sugere que a presença de rearranjos MLL seja o fator prognóstico mais importante.^{5,17}

Nos últimos 20 anos, por razões que ainda não estão bem estabelecidas, a incidência de LLA em menores de 1 ano parece estar aumentando. A doença nessa faixa etária não costuma responder aos protocolos padrões para LLA. Com o surgimento dos recentes protocolos de tratamento, no entanto, o número de sobreviventes também está aumentando.^{5,8,10,11}

Os estudos realizados em grupos cooperativos e com colaboração internacional permitem melhor conhecimento da doença pelo número limitado de pacientes menores de 1 ano diagnosticados com LLA. Atualmente são utilizados protocolos específicos de alguns desses grupos cooperativos internacionais, como do *Children's Cancer Group (CCG)* e *Pediatric Oncology Group (POG)*, em que o *Children's Oncology Group* representa 240 hospitais; do *Japan Infant Leukemia Study Group (JILSG)*; e do grupo de apoio e colaboração internacional *Interfant-99*.^{8,9,17} Os blastos de portadores de rearranjos MLL são resistentes a corticosteróides e asparaginase, porém, mais sensíveis à citarabina. Sendo assim, esses protocolos de tratamento combinam elementos de terapia de LMA e LLA com altas doses de citarabina.^{9,10}

A intensificação terapêutica aumenta a sobrevida dos pacientes, mas também eleva a toxicidade. Durante a indução no protocolo CCG-1955, os óbitos ocorreram em 29% dos casos.^{10,11} Nesse protocolo do *Children's Cancer Group*, a sobrevida global em 5 anos foi de 22 a 30%, enquanto no protocolo *Interfant-99*, foi de 33 a 36%.^{6,11}

A utilização de transplante de medula óssea alogênico para casos de LLA em menores de 1 ano ainda é controversa. No protocolo *Interfant-99*, a sobrevida livre de eventos com transplante foi de 48,8%, enquanto a sobrevida livre de eventos com quimioterapia foi de 48,7%.^{8,16,19}

2. OBJETIVO

Este estudo propõe-se a analisar os casos de LLA em crianças menores de 2 anos de idade diagnosticadas e tratadas no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2010, em relação a algumas variáveis demográficas, epidemiológicas e *status vital*.

3. MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa clínico-epidemiológica, transversal, observacional e descritiva. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HIJG, sob o número de protocolo 019/2011.

Foram incluídos todos os pacientes menores de 2 anos de idade que foram diagnosticados com LLA e tratados no HIJG, no período entre janeiro de 1990 e dezembro de 2010.

Os critérios de exclusão foram:

- Perda de seguimento;
- Transferência para tratamento em outro serviço;
- Dados insuficientes no prontuário.

O diagnóstico de LLA foi baseado na análise morfológica, citoquímica e de imunofenotipagem por citometria de fluxo de aspirado de medula óssea. Foram utilizados protocolos de tratamento de grupos cooperativos nacionais, como o GBTLII-85, o GBTLII-93 e o GBTLII-99; e internacionais, como o LLA III- 85, o Interfant-99 e o ALL-IC BFM 2002.

As variáveis analisadas foram:

- Idade ao diagnóstico - faixa etária estratificada em: < 6 meses, > 6 meses e < 1 ano, e > 1 ano e \leq 2 anos;
- Sexo;
- Peso ao nascimento - maior e menor do que 3,5 quilogramas;
- Etnia, de acordo com a classificação proposta pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela e indígena

- Procedência, conforme divisão em mesorregiões do estado de Santa Catarina estabelecida pelo IBGE: Grande Florianópolis, Norte Catarinense, Oeste Catarinense, Região Serrana, Sul Catarinense, Vale do Itajaí;¹⁸
- Contato dos pais com agrotóxicos;
- Manifestações clínicas ao diagnóstico: febre, dor óssea, linfonodomegalia, equimoses/petéquias, hepatomegalia, esplenomegalia, sangramentos em mucosas;
- Manifestações laboratoriais ao diagnóstico, estratificadas em: leucometria – < 10.000, > 10.000 e < 50.000, > 50.000 e < 100.000, > 100.000; hemoglobina – < 7,0, > 7,0 e < 11,0 e > 11,0; contagem de plaquetas – < 20.000, > 20.000 e < 100.000, e > 100.000;
- Envolvimento de SNC ao diagnóstico;
- Presença e tipo de alterações genéticas;
- Fenótipo precursor: B ou T derivados;
- Status vital: vivo e óbito;
- Óbito: causa imediata;
- Óbito – status da doença: com remissão e sem remissão;
- Recidiva: medular, extramedular ou combinada;
- Tempo de seguimento.

Os dados foram coletados dos prontuários armazenados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HJG, durante os meses de Maio a Outubro de 2011.

A análise estatística foi realizada com a utilização do *software* GraphPad Prism 5[®]. Os resultados foram submetidos ao teste do Chi-quadrado de Pearson, com 95% de significância, analisando desta forma a relação entre duas variáveis.

4. RESULTADOS

Dos 46 casos avaliados, 41 foram incluídos no presente estudo. Dentre estes, todos eram da etnia branca e 60,97% do sexo feminino. Foram excluídos do estudo 3 casos por perda de seguimento e 2 casos por apresentarem dados insuficientes no prontuário.

A média de idade ao diagnóstico foi de 12,5 meses e a mediana foi de 13 meses. Em relação à faixa etária ao diagnóstico, 24,39% eram menores de 6 meses, 17,07% eram maiores de seis meses e menores de um ano e 58,53% eram maiores de um ano e menores de 2 anos.

A média de peso ao nascimento foi de 3,367 quilogramas e a mediana foi de 3,4 quilogramas.

O relato de contato dos pais com agrotóxicos, incluindo a mãe durante a gestação, estava disponível nos prontuários em 58,5% dos casos e indisponível em 41,5%. O contato foi confirmado em 19,5% e negado em 39% do total de casos.

Segundo a procedência, 34,14% (n=14) dos pacientes eram procedentes do Vale do Itajaí, 24,39% (n=10) da Grande Florianópolis, 17,07% (n=7) do Sul Catarinense, 9,75% (n=4) do Oeste Catarinense, 7,32% (n=3) do Norte Catarinense e 7,32% (n=3) da Região Serrana.

O tempo de acompanhamento médio global foi de 2 anos. Nos casos em que os pacientes permaneceram vivos, o tempo de acompanhamento médio foi de 4,6 anos.

A manifestação clínica mais freqüente ao diagnóstico nos pacientes deste estudo foi a febre, presente em 60,97% dos casos, seguida por hepatomegalia e por equimoses/petéquias, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo sinais e sintomas ao diagnóstico, em número (n) e percentual (%)

Sinais e sintomas	n	%
Febre	25	60,97
Dor óssea	2	4,88
Linfonodomegalia	12	29,26
Equimoses/ petéquias	22	53,66
Sangramento em mucosas	4	9,76
Hepatomegalia	24	58,53
Esplenomegalia	16	39,02
Fonte: SAME HIJG 1990-2010.		

A Tabela 2 mostra as alterações hematológicas apresentadas pelos pacientes do estudo ao diagnóstico.

Tabela 2. Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo alterações hematológicas ao diagnóstico, em número (n) e percentual (%)

Alterações hematológicas	n	%
Leucócitos < 10.000	10	24,39
10.000 < Leucócitos < 50.000	12	29,27
50.000 < Leucócitos < 100.000	5	12,19
Leucócitos > 100.000	14	34,14
Hemoglobina < 7	14	34,14
7 < Hemoglobina < 11	25	60,97
Hemoglobina > 11	2	4,87
Plaquetas < 20.000	2	4,87
20.000 < Plaquetas < 100.000	29	70,73
Plaquetas > 100.000	10	24,39
Fonte: SAME HIJG 1990-2010.		

A alteração leucocitária mais freqüente encontrada nos lactentes deste estudo ao diagnóstico foi a hiperleucocitose, presente em 34,14% dos casos, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Lactentes com LLA, tratados no HIJG no período de 1990 a 2010, segundo leucometria ao diagnóstico e status vital, em número (n) e percentual (%)

Status vital <i>Leucometria</i>	Vivo		Óbito		Total	
	n	%	n	%	n	%
< 10.000	3	7,31	7	17,07	10	24,39
≥ 10.000 < 50.000	5	12,19	7	17,07	12	29,27
≥ 50.000 < 100.000	2	4,87	3	7,31	5	12,19
≥ 100.000	2	4,87	12	29,27	14	34,14
Total	12	29,24	29	70,76	41	100,00

p = 0,09 (teste de Chi-quadrado)

Fonte: SAME HIJG 1990-2010

A infiltração do SNC estava presente em 12,19% dos pacientes analisados neste estudo. Três pacientes não foram submetidos à análise líquórica porque evoluíram para óbito rapidamente, antes que o exame pudesse ser realizado. A infiltração de SNC comparada ao *status* vital não foi estatisticamente significativa (p=0,54), como mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Lactentes com Leucemia Linfoblástica Aguda, tratados no Hospital Infantil Joana de Gusmão no período de 1990 a 2010, segundo infiltração de sistema nervoso central e status vital, em número (n) e percentual (%)

Status vital <i>Infiltração de SNC</i>	Vivo		Óbito		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sim	1	2,7	4	10,81	5	13,51
Não	11	29,72	21	56,75	32	86,49
Total	12	32,42	25	67,56	37	100,00

p = 0,54 (teste do Chi-quadrado)

Fonte: SAME- HIJG 1990-2010.

Em 48,78% (n=20) dos casos foi realizada avaliação citogenética. Destes, 17,07% apresentaram alterações genéticas. Entre elas estavam: 11q23, presente em 3 pacientes; trissomia do cromossomo 8, em 1 paciente; deleção terminal do braço longo do cromossomo 7, em 1 paciente; e t(15;17) também em 1 paciente. Em 51,22% dos casos os dados não estavam disponíveis.

Em 73,17% dos casos o fenótipo precursor era derivado de linhagem B e em 14,63% eram derivados de linhagem T. Dos 41 pacientes analisados, 36 tiveram o fenótipo precursor definido. Em 5 pacientes o fenótipo precursor não estava descrito nos prontuários.

Segundo o status vital, 29,27% dos pacientes estavam vivos e 2 destes em tratamento. Foram a óbito 70,73% dos pacientes, e destes, 2 estavam fora de tratamento e em remissão clínica da doença. Dos pacientes que foram a óbito (n= 29), apenas cinco estavam com a doença em remissão clínica. A principal causa imediata de óbito foi o choque séptico, que ocorreu em 41% dos casos.

Apresentaram recidiva da doença 39,02% dos casos (n=16), sendo que 12 pacientes apresentaram recidiva medular, 3 em SNC e um paciente apresentou recidiva combinada (medular e em SNC).

Apenas dois pacientes foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea. Destes, apenas um encontra-se vivo e em remissão.

A idade ao diagnóstico mostrou-se estatisticamente significativa para o status vital dos pacientes analisados neste estudo, como mostra a Tabela 5.

Tabela 5. Lactentes com LLA HIJG no período de 1990 a 2010, segundo idade ao diagnóstico e status vital, em número (n) e percentual (%):

Idade ao diagnóstico	Status vital	Vivo		Óbito		Total	
		n	%	n	%	n	%
Menor de 6 meses		1	2,43	9	21,95	10	24,38**
< 6 meses e < 1 ano		1	2,43	6	14,63	7	17,07
Maior de 1 ano		10	24,39	14	34,14	24	58,53
Total		12	29,24	29	70,76	41	100,00

**p= 0,002 (teste Chi-quadrado)

Fonte: SAME- HIJG 1990-2010.

Comparando o fenótipo precursor com o status vital, 40% dos pacientes que apresentavam linhagem B derivada estavam vivos e 60% foram a óbito. Todos os pacientes que apresentavam linhagem T derivada foram a óbito. Utilizando o teste do Chi-quadrado de Pearson comparando as linhagens com *status vital*, foi obtido valor de $p = 0,0006$, sendo a linhagem T estatisticamente significativa para óbito, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6. Lactentes menores de 2 anos com LLA, tratados no HIJG no período de 1990 a 2010, segundo fenótipo precursor e status vital, em número (n) e percentual (%):

Fenótipo precursor	Status vital	Vivo		Óbito		Total	
		n	%	n	%	n	%
Linhagem B		12	33,33	18	50	30	83,33**
Linhagem T		0	0	6	16,67	6	16,67
Total		12	33,33	24	66,67	36	100,00

*** p = 0,0006 (teste do Chi-quadrado)

Fonte: SAME- HIJG 1990-2010.

Em 17 pacientes o peso ao nascimento não estava disponível nos prontuários. A comparação do peso ao nascimento (maior e menor de 3,5 quilogramas) com o *status* vital, nos 24 pacientes analisados, não apresentou significância estatística neste estudo ($p = 0,31$).

5. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre leucemia em lactentes analisa as crianças menores de 1 ano de idade no mesmo grupo com as crianças menores de 2 anos. Tal colocação é inadequada, já que a leucemia em menores de 1 ano possui diferenças clínicas e moleculares distintas daquela diagnosticada em maiores de 1 ano e menores de 2 anos, o que subestima o verdadeiro impacto dos prováveis fatores de risco para o desenvolvimento da doença.²⁰

A LLA em menores de um ano de idade é mais frequente em crianças do sexo feminino (1,17:1). Tal resultado foi corroborado por este estudo. A predominância feminina pode indicar a maior susceptibilidade do sexo feminino a essa leucemia, ou que os meninos morrem intra-útero mais frequentemente devido a essa doença.^{20,21}

Os dados publicados pelo *National Cancer Institute* através do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) mostraram que a raça branca é a mais acometida por tal leucemia. Nesta pesquisa, todos os pacientes analisados eram da raça branca, o que corrobora os dados publicados pelo SEER e condiz com a realidade demográfica do estado de Santa Catarina.⁴

A maioria dos pacientes era procedente do Vale do Itajaí e da Grande Florianópolis, fato possivelmente explicado pela proximidade dessas regiões ao HIJG, centro de referência para tratamento oncológico na região.

A exposição dos pais a agrotóxicos, incluindo a mãe durante a gestação, não é um fator de risco comprovado para o desenvolvimento de leucemia, segundo Naumburg, mas estava presente em 19% dos pacientes deste estudo.¹⁸ Neste contexto, são necessários mais estudos para identificação dos prováveis fatores de risco para essa doença.

Os sintomas e achados clínicos típicos da LLA são manifestações de anemia, trombocitopenia e neutropenia, os quais refletem a falência da hematopoiese normal. Febre, equimoses, petéquias, sangramento em mucosas e palidez são manifestações bem comuns. Linfonodomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia também são frequentes, e refletem a

disseminação leucêmica extramedular.^{9,10} No presente estudo, a manifestação clínica mais freqüente foi a febre, com 60,97%, seguida por hepatomegalia e por equimoses e petéquias.

A leucemia em menores de um ano costuma se apresentar com hiperleucocitose ao diagnóstico. Mann *et al* e Tomizawa *et al*, avaliando esta faixa etária, demonstraram que a maioria dos pacientes apresentava mais de 100 mil leucócitos ao diagnóstico. No presente estudo encontrou-se resultado semelhante, pois 34,14% dos casos analisados apresentava leucometria superior a 100 mil.^{9,22}

Segundo Pui *et al*, a infiltração de SNC ao diagnóstico é mais comum na leucemia diagnosticada em menores de um ano.¹⁵ No grupo japonês, 20% dos pacientes apresentaram infiltração de SNC, e no grupo *Interfant-99*, 9%.^{9,19} Neste estudo encontrou-se resultado similar, pois 12% dos pacientes apresentaram infiltração de SNC ao diagnóstico. Porém, como ocorreu no grupo *Interfant*, a infiltração de SNC não foi estatisticamente significativa para o óbito.¹⁹

A maioria dos pacientes deste estudo apresentava a linhagem B como fenótipo precursor, o que está de acordo com a literatura.^{8,10} Ribeiro *et al*¹⁹ afirma que as leucemias derivadas de linhagem T, menos freqüentes, são mais agressivas, evoluindo para óbito frequentemente. Tal resultado foi corroborado por este estudo, pois a linhagem T foi estatisticamente significativa para o óbito ($p=0,0006$).

Pui *et al*¹⁴ afirma que os pacientes com LLA menores de um ano apresentam sobrevida menor que as crianças maiores acometidas pela doença. O grupo *Interfant-99* apresentou sobrevida de 33 a 36%, o AIEOP 91-95, de 45%, o BFM, de 43%, o CCG 1953, de 42% e o CCG 1955, de 22 a 30%.^{13,15,19,21,23} No presente estudo a sobrevida global encontrada foi de 29%, sendo no entanto a casuística menor se comparada aos grupos internacionais citados. A principal causa de óbito deste estudo foi infecciosa (choque séptico), o que leva à conclusão de que é necessário intensificar os cuidados de suporte para estes pacientes.

A idade inferior a 6 meses ao diagnóstico é considerada fator prognóstico importante para LLA em menores de 1 ano.^{4,10} O prognóstico destes pacientes é pobre quando comparado a outras faixas etárias, especialmente para aqueles com fenótipo precursor de linhagem T. Esta pesquisa demonstrou também que os pacientes com linhagem T ($p=0,0006$) e menores de seis meses ($p=0,002$) apresentaram maior chance de óbito.

As limitações desta pesquisa estão relacionadas ao tipo de estudo, já que a amostra é de conveniência e não probabilística. A presença de viés de seleção, comum em centros hospitalares de referência, foi considerada ao incluir-se na amostra deste estudo todos os casos novos de LLA em lactentes no período estudado. Os serviços especializados costumam possuir maiores recursos diagnósticos e terapêuticos e aplicar protocolos multicêntricos e de atendimento multidisciplinar, o que sem dúvida influencia o prognóstico da doença. Portanto, os fatores acima descritos tornam a amostra homogênea em relação ao procedimento terapêutico e aos resultados obtidos.

Considerando-se o prognóstico reservado associado à LLA em menores de um ano, mostra-se importante o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Neste sentido, a literatura descreve novos tratamentos, tais como ácido trans-retinóico, a vitamina D3, histona desacetilase, os inibidores de DNA-methyltransferase que poderiam melhorar a evolução clínica de pacientes menores de um ano com leucemia. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia destes agentes.¹⁰

6. CONCLUSÕES

1. A LLA em menores de 1 ano de idade é mais freqüente em meninas e na cor branca.
2. Os sinais e sintomas mais freqüentes ao diagnóstico são febre, hepatomegalia e equimoses/petéquias.
3. A hiperleucocitose é a alteração leucocitária mais freqüente ao diagnóstico em menores de 1 ano com LLA.
4. A infiltração de SNC ao diagnóstico em menores de 1 ano não é estatisticamente significativa para o óbito neste estudo.
5. O fenótipo precursor derivado da linhagem B é mais comum em menores de 1 ano.
6. O fenótipo precursor derivado da linhagem T é menos comum, mas a doença é mais agressiva, sendo estatisticamente significativa para o óbito.
7. A sobrevida global dos pacientes menores de 1 ano com LLA é de 29% neste estudo.
8. Os pacientes com fenótipo precursor derivado da linhagem T e menores de 6 meses apresentam maior chance de óbito nesta pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Santa Catarina) - 2004 a 20038 / Hospital Infantil Joana de Gusmão. - Florianópolis : HIJG, 2010.
2. CÂNCER NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA. Curitiba: Hospital Erasto Gaetner, 2004 [Acesso em 12/05/2012]. Disponível em:
http://www.erastogaertner.com.br/arquivos/rhc_infancia_adolescencia.pdf
3. Gurney , James G, Smith, Malcolm A, Ross, Julie A. Cancer incidence and survival among children and adolescents. US SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, 1999. [Acesso em 12/05/2012]. Disponível em:
<http://www.mindfully.org/Health/Cancer-Infants-SEER75-95.htm>
4. Smith M, Ries LG, Gurney J. Leukemia SEER Pediatric Monograph. 1999 [Acesso em 17/05/2012] 17–34. Disponível em:
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Leukemia+-+SEER+Pediatric+Monograph#1>
5. Ross, Julie A. Etiology of Infant Leukemia: Observations and Future Directions. American Society of Clinical Oncology. 2003.
6. Reaman, Gregory H. Acute Leukemia in Infants. In: Nathan and Oski's, editors. Hematology of Infancy and Childhood. Saunders; 2003. p. 1210-1216.
7. Pieters, Rob. Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. SIOP, International Society of Paediatric Oncology. Section A. 51-59.
8. Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of infant leukemia. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008 Mar;38(3):78-94.
9. Gürgey, A, Yetgin, S, Çetin, M, Gümrük, F, & Tuncer, AM.. Acute lymphoblastic leukemia in infants, 2004. p. 115-119.
10. [Pizzo](#), Philip A, Poplack, [David G](#). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th Edition; 2007. Acute Lymphoblastic Leukemia. p. 538-579.
11. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, Ishii E. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2009 Jul;52(7):808-13.
12. Jeffrey E. Rubnitz, MD, P. Biology and Treatment of Infant Leukemia. *American Society of Clinical Oncology*, 625-629. Memphis, 2004.
13. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, McGlennen R, Smith FO, Woods WG, Salzer WL, Johnstone HS, Dreyer Z, Reaman GH; Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. Blood. 2006 Jul 15;108(2):441-51. Epub 2006 Mar 23.

14. Ferster A, Bertrand Y, Benoit Y, Boilletot A, Behar C, Margueritte G, Thyss A, Robert A, Mazingue F, Souillet G, et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: the experience of EORTC-Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J Haematol.* 1994 Feb;86(2):284-90.
15. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1909-15.
16. Hunger SP, Loh KM, Baker KS, Schultz KR. Controversies of and unique issues in hematopoietic cell transplantation for infant leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Jan;15(1 Suppl):79-83.
17. Stam RW, den Boer ML, Pieters R. Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2006 Mar;132(5):539-51.
18. Naumburg, E. 2002. Perinatal Risk Factors for Childhood Leukemia. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 1111. 44 pp. Uppsala. ISBN 91 –554 –5205-1.
19. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Sary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):240-50.
20. Catálogo do IBGE.[Acesso em 29/04/2012]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/disseminacao/online/catalogo2/doccarttema.php?tema=Mapeamentoterrit&pagatual=inicio#Mapasestaduais>
21. Ribeiro RC, Campana D, et al. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia* 1996;10:952–956.
22. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, De Rossi G, Felice M, Lausen B, Leblanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka-Schaub G, Rubnitz J, Silverman LB, Sary J, Campbell M, Li CK, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG, Pieters R; Interfant-99 Study Group. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood.* 2010 Oct 14;116(15):2644-50. Epub 2010 Jun 30.
23. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91: 534–37.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.